

1/5/2 (Item 2 from file: 351)  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rts. reserv.

0000879874

WPI ACC NO: 1975-69254W/197542

2,6-Diisopropyl-phenol anaesthetic compsns. - for anaesthesia induction, or short-term anaesthesia by repeated application

Patent Assignee: IMPERIAL CHEM IND LTD (ICIL)

Inventor: GLEN J B; JAMES R

Patent Family (18 patents, 14 countries)

Patent Number	Application			Kind	Date	Update
	Number	Kind	Date			
DE 2513797	A	19751009	DE 2513797	A	19750327	197542 B
BE 827290	A	19750929				197542 E
NL 197503696	A	19750930				197542 E
SE 197503542	A	19751027				197547 E
NO 197501076	A	19751027				197548 E
FR 2265357	A	19751128				197603 E
DK 197501286	A	19751222				197604 E
FI 197500941	A	19751201				197604 E
JP 50154410	A	19751212	JP 197635071	A	19760329	197604 NCE
ZA 197501806	A	19760119				197617 E
GB 1472793	A	19770504				197718 E
JP 52117433	A	19771001	JP 197635071	A	19760329	197745 NCE
US 4056635	A	19771101	US 1975559880	A	19750319	197745 E
IL 46899	A	19780310				197814 E
CA 1038764	A	19780919				197840 E
US 4452817	A	19840605	US 1977834292	A	19770919	198425 E
DE 2513797	C	19870730	DE 2513797	A	19750327	198730 E
NL 183079	B	19880216				198810 E

Priority Applications (no., kind, date): DE 2513797 A 19750327; GB 197413739 A 19740328

#### Patent Details

Number	Kind	Lan	Pg	Dwg	Filing Notes
BE 827290	A	FR			
SE 197503542	A	SV			
ZA 197501806	A	EN			
IL 46899	A	EN			
CA 1038764	A	EN			

#### Alerting Abstract DE A

Sterile compsns. contg. the known cpd. 2, 6-diisopropyl-phenol (I) together with an acceptable diluent or carrier matl., are suitable (directly or after dilution with a liq. diluent) for parenteral administration to warm-blooded animals. The compsns. can be used for the induction of anaesthesia prior to maintenance of conventional inhalation anaesthesia, or may be used as the sole agent for short duration anaesthesia; prolonged anaesthesia can be obtd. by repeated administration of the compsns. or by continuous infusion. In mice the dosage required to bring about anaesthesia (loss of righting reflex for >=30 secs.) is 23.5 mg./kg. i.v. (mean sleeping time after administration of twice this dosage is 5.97+1.63 mins.), while the LD50 is 100 mg./kg. i.v.

Title Terms/Index Terms/Additional Words: PHENOL; ANAESTHETIC; COMPOSITION;  
INDUCTION; SHORT; TERM; REPEAT; APPLY

Class Codes

International Classification (Main): A61K-031/05  
(Additional/Secondary): A61K-009/00, C07C-039/06  
US Classification, Issued: 514731000, 514730000, 514731000

File Segment: CPI

DWPI Class: A96; B05

Manual Codes (CPI/A-M): A12-V01; B10-E02; B12-C01

特許権証明書

特許権番号	イギリス 国 1974年3月28日第	号
	国 197 年 月 日 第	号
	国 197 年 月 日 第	号

特許料  
（2,000円）  
特許長官 著者 英雄 殿

1. 発明の名称  
温血動物に非経口的に投与するための無菌薬剤組成物

2. 発明者  
住所：イギリス国エシチャイア・マクルズフィールド・オールダーリー・パーク（番地なし）  
氏名：ジョン・ペアード・グレン（ほか1名）

3. 特許出願人  
住所：イギリス国ロンドン市エス・ダブリュー1・ミルバンク・インペリアル・カミカル・ハウス（番地なし）  
(961)名 称：インペリアル・カミカル・インダストリーズ・リミテッド  
代表者：アーノルド・アーサー・メース  
国籍：イギリス国

4. 代理人  
住所：東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
新東京ビルディング 電話(216)5031~5番  
氏名：弁護士 ローランド・ジンデルホフ  
(ほか1名)

特許厅  
50.3.29  
出願登録

## 明細書

## 1. 発明の名称

温血動物に非経口的に投与するための無菌薬剤組成物

## 2. 特許請求の範囲

無菌の薬学的に許容可能な稀釈剤又は賦形剤と組合された化合物2,6-ジイソプロピルフェノールから成ることを特徴とする、直接又は液体稀釈剤での稀釈後温血動物に非経口的に投与するための無菌薬剤組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、全身麻酔を施すため温血動物に非経口的に投与することのできる薬剤組成物に関するものである。

本発明によれば無菌の薬学的に許容可能な稀釈剤又は賦形剤と組合された2,6-ジイソプロピルフェノール化合物から成る無菌の薬剤組成物が得られ、この組成物は直接にか又は液体稀釈剤で稀釈した後に温血動物に非経口的に投与するのに適している。

## ⑯ 日本国特許庁

## 公開特許公報

⑪特開昭 50-154410

⑫公開日 昭50(1975)12.12

⑬特願昭 50-37699

⑭出願日 昭50(1975)3.28

審査請求 未請求 (全9頁)

庁内整理番号

6910 44  
5647 44

## ⑮日本分類

30 C411  
30 B4⑯ Int.CI<sup>2</sup>A61K 31/05//  
A61K 9/08  
A61K 9/10

化合物2,6-ジイソプロピルフェノールは公知化合物であり、公知方法により得られかつ精製することができる。この化合物は実験室温度で液体である（融点18°C）。

本発明による組成物は、水及び表面活性剤又は他の溶解補助剤と無菌状態で混合されている化合物2,6-ジイソプロピルフェノールから成る水性組成物であるのが好ましく、また任意に1種以上の付加的溶剤を含んでいてもよい。

更に本発明による組成物は水及び付加的な水と混合可能の非水性溶剤と無菌状態で混合されている化合物2,6-ジイソプロピルフェノールから成る水性組成物であつてもよく、その割合は均一な組成物が得られるようなものである。

更に本発明による組成物は、適当な水と混合可能の非水性溶剤に溶けた化合物2,6-ジイソプロピルフェノールの無菌溶液から成る液体非水性組成物であつてもよく、その溶液は任意に表面活性剤を含んでいてもよい。この種の組

成物は、特に人間以外の動物に非経口的に投与するため直接使用することができるか、又は任意に表面活性剤を含んでいてもよい、無菌の水で稀釈するのに適した濃縮溶液であつてもよく、この無菌の稀釈された水性組成物は前2節のいずれかに記載された形のものである。

更に本発明による組成物は、2,6-ジイソプロピルフェニルと固体稀釈剤、例えばラクトース、サツカリンナトリウム又はシクロデキストランとの無菌の固体又は半固体混合物から成つてもよく、この組成物は上節で指摘した前2節のいずれかに記載された形の組成物を形成するため無菌の水性稀釈剤で稀釈するのに適している。

更に本発明による組成物は、単独の2,6-ジイソプロピルフェノールか又は水と不混和性の溶剤例えば落花生油のような植物油又はエチルオレエートのような脂肪酸のエステル中に溶解した2,6-ジイソプロピルフェノールが表面活性剤により水で乳化されている水中油型エ

又是ポリオキシエチレン・ソルビタン・モノラウレート、モノパルミテート、モノステアレート又はモノオレエート〔例えばこの種の表面活性剤は登録商標「ツウイーン」(Tween)で公知である〕；又はポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン・ブロック・共重合体〔例えばこの種の表面活性剤は登録商標「ブルロニク」(Pluronic)で公知である〕である。

本発明による組成物に使用することのできる上記タイプの特に好ましい表面活性剤は登録商標ツウイーン(Tween)20,40,60又は80；ミルジ(Myrij)5.2又は53；ブリジ(Brij)35,ブルロニク(Pluronic)F68,エマルホル(Emulphor)〔又はムルゴフエン(Mulgofen)〕EL620又はEL719,テキソホル(Texophor)D40又はD80,クレモホル(Cremophor)EL,RH40又はRH60,又はミセリホル(Micelliphor)で公知のものであり、これらのうち優れた表面活性剤はクレモホル(Cremophor)EL,クレモホル

特開昭50-154410(2)  
マルジョンから成つてもよい。

適当な表面活性剤は例えば非イオン表面活性剤、例えばエチレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物例えばポリオキシエチレンラウレート、ステアレート又はオレエート〔例えばこの種の表面活性剤は登録商標「ミルジ」(Myrij)で公知である〕；又はエチレンオキシドと例えればヒマシ油のような植物油との縮合生成物、又はその誘導体〔例えばこの種の表面活性剤は登録商標「クレモホル」(Cremophor),「ミセリホル」(Micelliphor),「テキソホル」(Texofor)DJ,「エマルホル」(Emulphor)〔又は「ムルゴフエン」(Mulgofen)〕で公知である〕；又はエチレンオキシドと長鎖の脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンセチル、ラウリル、ステアリル又はオレイルエーテル〔例えばこの種の表面活性剤は登録商標「ブリジ」(Brij)で公知である〕；又はエチレンオキシドと脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物、例

(Cremophor) RH 40, ミセリホル(Micelliphor) 又はブルロニク(Pluronic) F 68 である。

本発明による組成物に使用することのできる他の表面活性剤は、特に該組成物がエマルジョン型である場合、天然産のホスファチド、例えばレシチン、又はヘキシトール無水物及び脂肪酸のエステル、例えばソルビタンモノラウレート、モノパルミテート、モノステアレート又はモノオレエート〔例えばこの種の表面活性剤は登録商標「スパン」(Span)で公知〕である。

表面活性剤以外の適当な溶解補助剤は例えばポリビニルビロリドン、サツカリン・ナトリウム又はシクロデキストランである。

本発明による水性組成物中の適当な付加的溶剤、又は本発明による液体非水性組成物に使用することのできる適当な非水性溶剤は、例えばアルコール例えばエタノール；グリコール例えばプロピレングリコール、ヘキセニルグリコール又はポリエチレングリコール、例えば分子量

約 200、400 又は 600 のポリエチレングリコール；又はグリコールモノエーテル、例えばエチレングリコールモノエチルエーテル；又は水と混合可能なエステル又はアミド、例えばタープチロラクトン、乳酸エチル、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-β-ヒドロキシエチルラクトアミド又はN,N,N',N'-テトラメチル尿素である。優れた溶剤はエタノール、プロピレングリコール又は分子量約 200、400 又は 600 のポリエチレングリコールである。

本発明による優れた水性組成物は 2,6-ジイソプロピルフェノール 0.1～5 重量%、有利には 1～2 重量%、特に 2 重量%；非イオン表面活性剤 2～30 重量%、有利には 10～20 重量%、及び任意にアルコール又はグリコール付加的溶剤 2～30 重量% から成り、組成物の残分は水である。

表面活性剤を含まない本発明による優れた組成物は、2,6-ジイソプロピルフェノール

もよい。

本発明による水性組成物は pH 4～10、特に 5～7 に調整するのが有利であり、またこの pH 値を維持するため緩衝剤例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウムを含んでいてもよい。

本発明による組成物は適当な無機塩例えば塩化ナトリウム 0.1～0.9 重量% 又は、砂糖又は砂糖誘導体例えばデキストロースの所定量を配合することによつて血液と等張にすることができる。更に適当な無菌の食塩又はデキストロース水溶液を無菌の水（この種の水はすでに又は以後に記載されている）の代りに使用することもできる。

本発明による特に優れた組成物は 2,6-ジイソプロピルフェノール 1～5 重量%、有利には 1～2 重量%、特に 2 重量%；ポリオキシエチレン・ヒマシ油誘導体、有利にはクレモホル（Cremophor）EL、クレモホル（Cremophor.）RH 40 又はミセリホル（Micelliphor）、或いはポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン

特開昭50-154410(3)  
0.1～20 重量%、有利には 1～2 重量% 及び特に 2 重量%；水と混合可能な溶剤 10～99.9 重量%、有利には 40～98 重量% から成り、場合によつては組成物の残分は水である。

いずれかの溶解補助剤を使用する場合、これは組成物内に、例えばポリビニルピロリドン 20～40 重量%、サツカリン・ナトリウム 2～20 重量% 又はシクロデキストラン 0.2～10 重量% の範囲内で存在してよい。

本発明による組成物は任意に安定剤、防腐剤及び酸化防止剤から選択された 1 種以上の付加的成分、例えばパラベン（paraben）誘導体例えばプロピル p-ヒドロキシベンゾエート、ブチル化ヒドロキシトルエン誘導体、アスコルビン酸及びビロビン酸ナトリウム；金属イオン封鎖剤例えばエデチツク酸ナトリウム（Sodium edetate）及び消泡剤例えばシリコン誘導体例えばジメチコン（dimethicone）又はシメチコン（simethicone）を含んでいてもよい。更に本発明による組成物は他の麻酔剤を含んでいて

ブロック共重合体、有利にはブルロニク（Pluronic）F 68 1.0～20 重量%、及び任意にエタノール、プロピレングリコール又はポリエチレングリコール 5～20 重量% を含む無菌の水性組成物から成り、該組成物の残分は水又は適当な食塩又はデキストロース溶液である。この組成物は約 5～7 の pH に緩衝するのが有利である。

組成物は常用の技術により、例えば加熱又は照射によつてか、又は細菌濾過器例えば孔のサイズが 0.22 μ よりも大きくないセルロースエスチル膜を介して濾過することにより殺菌することができる。

化合物 2,6-ジイソプロピルフェノールは、本発明による組成物としてマウス、ラット、うさぎ、猫、あかげざる又は豚尾ざる（pigtail monkey）-、豚、羊、馬又は牛に体重 1 kg 当り 2.5～10 mg の単一投与量で静脈内に注入した場合スムーズでかつ急速な麻酔効果を生じる。麻酔効果は 1 分未満で生じ、種類及び投与量に応じて 3～25 分間持続する。すべての動物の

回復は正常でかつ迅速であり、種類及び投与量に応じて誘引から7~45分間で達成され、有害な副作用は麻酔投与量では認められない。マウスにおける化合物の HD<sub>50</sub> 投与量は体重1g当たり 13.5mg であり、またマウスにおける化合物の LD<sub>50</sub> 投与量は体重1g当たり 5.6mg である。更にこの化合物は筋肉内に投与することもできる。

本発明による組成物は常用の吸入麻酔で維持する以前における麻酔の誘導に使用するか、又は短期間の単独麻酔剤として使用することができ、更に繰返し投与するか又は連続的に注射することによつて長期間の単独麻酔剤として使用することもできる。

成人に麻酔をかけるために使用する場合、2,6-ジイソプロピルフェノール 1~5重量%、有利には2重量%を含む組成物 5~10ml が 15~30秒間に投与されるように本発明による組成物を投与することが予測される。子供に使用する場合には 2,6-ジイソプロピルフェ

蒸留水(90ml)をクレモホル(Cremophor)EL(10g)に溶けた 2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)の十分に攪拌した溶液に徐々に加える。生じる微乳濁液を細菌濾過器に通す。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、混合物に(i)エデチック酸ナトリウム(0.02g)、又は(ii)クエン酸(0.1g)、又は(iii)プロビルp-ヒドロキシベンゾエート[ニパゾール(Nipasol)M 0.01g; ニパゾールは登録商標]、又は(iv)2,6-ジテーブチル-4-メチルフェノール[トバノール(Topanol)BHT 0.01g; トバノールは登録商標]のいずれかを配合する。

それぞれの場合に温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 3

蒸留水(100ml)中の塩化ナトリウム(0.9g)及びエデチック酸ナトリウム(0.02g)の溶液 80ml を、クレモホル(Cremophor)EL

特開昭50-154410(4)  
ノール 1 重量%を含む組成物が好ましい。

本発明による組成物は温血動物に使用するため通常単位投与形、有利には液体組成物 5~10ml を含む密閉アンプルにされる。アンプルは窒素雰囲気下に該液体を含んでいてよく、またアンプル内容物は細菌濾過に引続き無菌充填法を使用するか又は密閉後アンプルを加熱処理することによつて無菌状にすることができる。

次に本発明を実施例により詳述するが、これに限定されるものではない。

#### 例 1

蒸留水をポリオキシエチル化リシンノール酸[クレモホル(Cremophor)EL 100g]中の2,6-ジイソプロピルフェノール(20g)の溶液に、12の容量が得られるまで加える。溶液をアンプルに満たし、次いで密閉し、蒸気オートクレーブ中で加熱することによつて無菌化する。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌溶液が得られる。

#### 例 2

(10g)及びエタノール(10ml)の混合物に溶けた 2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)の十分に攪拌した溶液に徐々に加える。こうして得られた微乳濁液を細菌濾過器に通す。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、エデチック酸ナトリウムの代りにクエン酸(0.1g)を使用する。同様に温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌の微乳濁液が得られる。

#### 例 4

蒸留水(80ml)をクレモホル(Cremophor)EL(10g)及びアーブチロラクトン(10g)の混合物に溶けた 2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)の十分に攪拌した溶液に徐々に加える。生じる微乳濁液を細菌濾過器に通すと、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 5

蒸留水(900ml)を、ポリオキシエチレン

(20) ソルビタンモノオレエート〔ツウイーン(Tween)80 10.0g; ツウイーンは登録商標〕に溶けた2,6-ジイソプロピルフェノール(10g)の十分に攪拌した溶液に徐々に加える。生じる微乳濁液を細菌濾過器に通すと、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

## 例 6

蒸留水(90ml)を、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノパルミテート〔ツウイーン(Tween)40、10g〕中の2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)の溶液に加える。こうして得られる乳濁液を繰返しホモジナイザーに通して、乳濁液の粒子サイズを平均5μに減少させ、生じる微乳濁液をオートクレーブ中で加熱することにより無菌化する。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌の組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、ツウイーン(Tween)4.0を等量のポリオキシエチレン(20)ソル

EL(1g)、ツウイーン(Tween)80(1g)及び落花生油(20ml)の攪拌混合物に加える。生じる乳濁液を繰返しホモジナイザーに通して適当な低粒子サイズにし、次いでオートクレーブ中で加熱することによつて無菌化する。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

## 例 8

例1に記載した方法を繰返すが、クレモホル(Cremophor)EL 100gを指摘した量の下記の表面活性剤の1つによつて代える：

クレモホル(Cremophor)RH 40(200g)  
ミセリホル(Micelliphor)(200g)  
クレモホル(Cremophor)RH 60(200g)  
(以上はポリオキシエチル化ヒマシ油誘導体)  
ムルゴフエン(Mulgofen)EL 719(200g)  
(ポリオキシエチル化植物油)  
ツウイーン(Tween)40(200g)  
ツウイーン(Tween)80(200g)

生じる溶液を例1又は例2のいずれかに記載

特開昭50-154410(5)  
ビタノヌステアレート〔ツウイーン(Tween)60〕によつて代える。こうして同様に温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、使用した成分は次のものである：

- (a) 2,6-ジイソプロピルフェノール(1g)、  
ポリオキシエチレンモノステアレート〔ミルジ(Myrij)52〕(5g)、  
蒸留水(95ml)、又は
- (b) 2,6-ジイソプロピルフェノール(10g)、  
ポリオキシエチレンモノステアレート〔ミルジ(Myrij)53〕(100g)、  
蒸留水(900ml)。

同様に温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

## 例 7

蒸留水(80ml)を、2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)、クレモホル(Cremophor)

した方法によつて無菌化すると、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌溶液が得られる。

## 例 9

2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)、ポリエチレンクリコール200(10g)及びクレモホル(Cremophor)RH·40(10g)の攪拌混合物を、均一な混合物が得られるまで徐々に加熱する。注射用水(78g)を分滴して加え、生じる澄明な溶液を細菌濾過器(セルロースエステル膜、孔サイズ0.22μ)に通すことにより無菌化する。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を次の成分を使用して繰返す：

- (a) 2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)  
エタノール(5g)  
クレモホル(Cremophor)EL(10g)  
水(100gになる量)
- (b) 2,6-ジイソプロピルフェノール(2g)

- プロビレングリコール (10g)  
クレモホル (Cremophor) EL (10g)  
水 (100gになる量)
- (c) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
ポリエチレングリコール400 (10g)  
クレモホル (Cremophor) EL (10g)  
水 (100gになる量)
- (d) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
ポリエチレングリコール600 (10g)  
クレモホル (Cremophor) EL (10g)  
水 (100gになる量)
- (e) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
エタノール (5g)  
クレモホル (Cremophor) RH40 (20g)  
水 (100gになる量)
- (f) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
プロビレングリコール (10g)  
クレモホル (Cremophor) RH40 (20g)  
水 (100gになる量)
- (g) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)

(20g) の攪拌溶液に加え、次いで更に注射用水 (48g) を加える。こうして得られた混合物を蒸気オートクレーブ中で115°Cで30分間加熱することによつて無菌化すると、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、次の成分を使用する：

- (a) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
プロビレングリコール (10g)  
ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体 [ プルロニク (Pluronic F68) ] (10g)  
水 (100gになる量)
- (b) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
エタノール (20g)  
ポリビニルビロリドン [ プラスドン (Plasdone) C15 ] (30g)  
注射用水 (100gになる量)

こうして同様に温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

- 特開昭50-154410 (6)  
ポリエチレングリコール200 (10g)  
クレモホル (Cremophor) RH40 (20g)  
水 (100gになる量)
- (h) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
エタノール (10g)  
ツウイーン (Tween) 60 (10g)  
水 (100gになる量)
- (i) 2,6-ジイソプロピルフェノール (2g)  
エタノール (8g)  
ツウイーン (Tween) 20 (ポリオキシエチレン (20) ソルビタンモノラウレート) (15g)  
水 (100gになる量)。

こうして同様に温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 10

エタノール (10g) 中の2,6-ジイソプロピルフェノール (2g) の溶液を、注射用水 (20g) に溶けたポリオキシエチレン (23) ラウリルエーテル [ ブリジ (Brij) 35 ]

#### 例 11

注射用水を、混合物の全量が100gになるまで、エタノール (40g) 中の2,6-ジイソプロピルフェノール (2g) の攪拌溶液に徐々に加える。次いで混合物を細菌濾過器に通すことにより無菌化すると、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、エタノール40gをプロビレングリコール、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール400又はポリエチレングリコール600のいずれか70gによつて代える。こうして同様にして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 12

2,6-ジイソプロピルフェノール (2g) を注射用水 (93g) 中のサツカリン・ナトリウム (5g) の攪拌溶液に加える。こうして得られた溶液を細菌濾過器に通すことによつて無菌化すると、温血動物に非経口的に投与するの

に適した無菌組成物が得られる。

上記の方法を繰返すが、シクロデキストラン〔シャルシンガー (Schärdinger)  $\alpha$ -デキストリン〕(4%)をサツカリン・ナトリウム5%の代りに使用する。こうして同様にして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 13

2,6-ジイソプロピルフェノール(2%)、プロビレンクリコール(1.0%)及びクレモホル(Cremophor)EL(1.0%)の混合物を、澄明な溶液が得られるまで加熱する。溶液を細菌濾過器に通すことによつて無菌化すると、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物を得るため無菌の水で稀釀するのに適した濃縮無菌溶液が得られる。

上記の方法を繰返すが、シリコン消泡剤(0.001%)を配合する。こうして同様に上記のようにして稀釀するのに適した濃縮無菌溶液が得られる。

$LD_{50}/HD_{50}$ は4.14である。

10匹のマウスの各々に例14で記載した1%無菌溶液として2,6-ジイソプロピルフェノールを体重1g当たり27mg(HD<sub>50</sub>の2倍)静脈内に注射する。マウスの平均睡眠時間は4.29分である(標準偏差±0.59分)。

比較のため同じ条件下に公知の麻酔剤であるチオベントン・ナトリウムを使用した場合相応する数値は次の通りである:

HD<sub>50</sub> 体重1g当たり23.5mg

LD<sub>50</sub> 体重1g当たり100mg

治療比 4.26

HD<sub>50</sub>の2倍量を投与した後の平均睡眠時間

5.97±1.63分

#### 例 16

例14に記載したようにして製造した2,6-ジイソプロピルフェノールの2%無菌溶液を体重6.8gの豚尾さるに、フェノール34mg(体重1g当たり5mg)が注射されるまで毎秒体重1g当たりフェノール0.05mgの割合で静脈内投

特開昭50-154410(7)

#### 例 14

例14に記載した方法を繰返すが、蒸留水を等容量の0.9% w/v 塩化ナトリウム水溶液(生理学的食塩)によつて代える。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した2%無菌溶液が得られる。

上記の2%無菌溶液を等容量の生理学的食塩で稀釀する。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した1%無菌溶液が得られる。

#### 例 15

10匹のマウスより成る種々のグループの各マウスに、例14で記載した2,6-ジイソプロピルフェノールの1%無菌溶液を静脈内に注射する。全投与量は任意のグループ間では相異する。10匹のマウスのうちの5匹に麻酔をかける(少なくとも3.0秒間の正向反射喪失)のに必要な投与量(HD<sub>50</sub>)及び10匹のマウスのうち5匹を死に至らしめるのに必要な投与量(LD<sub>50</sub>)はそれぞれ体重1g当たり13.5mg及び体重1g当たり56mgである。従つて治療比(16項)  
注入

与する。麻酔の誘導はスムーズでかつ急速であり、筋弛緩が生じ、脊髓反射は低下し、麻酔は約6分間続く。この期間後の回復は急速であり、誘導後16分でほとんど完全である。

#### 例 17

例14に記載したようにして製造した2,6-ジイソプロピルフェノールの2%無菌溶液を5匹の猫からなるグループの各猫に、各猫が体重1g当たりフェノール10mgを投与されるまで毎秒体重1g当たりフェノール0.05mgの割合で静脈内投与する。麻酔の誘導は急速であり、興奮状態はなくなり、筋弛緩が生じ、脊髓反射は低下する。苦痛刺激に対する応答は約10分後に復帰し、更に麻酔回復はスムーズで急速である。正向反射は誘導から平均3.4分後(標準偏差±7.35分)に現われ、猫は誘導後平均42.6分後(±1.029分)に再び立つことができる。

#### 例 18

体重2.5gの猫に例17に記載したとまつた

く同様にして麻酔をかける。次いで45分間に渡る側腹切開術を始める。その間麻酔はその都度2%無菌溶液として体重1kg当りフェノール2.0mgを4回に渡つて静脈内に注射補充することにより維持する。手術後回復は急速であり、猫は手術完了後35分間で立つことができる。

#### 例 19

猫に例17に記載したとまつたく同様にして麻酔をかける。麻酔は喉頭に局部麻酔を施した後気管内への挿管を行ない得るほど十分に深くかかる。その後麻酔はアイルのエービース循環路(Ayre's T-piece circuit)を介して施される吸入麻酔で維持する。

#### 例 20

例14に記載したようにして製造した2,6-ジイソプロピルフェノールの2%無菌溶液を、体重1kg当りフェノール35mgの投与量で猫に筋肉内注射する。正向反射は15分後に失なわれ、更に25分後に麻酔は挿管を実施し得るほどに十分深くかかつた。筋緊張は更に60分

張の溶液を作り、溶液のpHをクエン酸で6に調整する。溶液をアンプルに満たし、例21に記載したようにして無菌化すると、温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 23

例9に記載した方法を繰返すが、成分として次のものを使用する：

2,6-ジイソプロピルフェノール(2%)  
エタノール(10%)  
クレモホル(Cremophor) RH 40(10%)  
水(100%になる量)

こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

代理人弁護士 ローランド・ゾンデルホフ  
(ほか1名)

#### 特開昭50-154410(8)

後に戻り、その後麻酔の回復は平穏である。その後7日の間注射個所に苦痛又は傷害は認められない。

#### 例 21

蒸留水をポリオキシエチル化ヒマシ油[テキソホル(Texofor)D40](150g)中の2,6-ジイソプロピルフェノール(20g)の溶液に、1Lの容量が得られるまで加える。溶液を各々溶液10mlを含むアンプルに満たし、アンプルを密閉し、蒸気オートクレーブ中で115°Cで30分間加熱することにより無菌化する。こうして温血動物に非経口的に投与するのに適した無菌組成物が得られる。

#### 例 22

例21に記載した方法を繰返すが、成分として次のものを使用する：

2,6-ジイソプロピルフェノール(20g)  
クレモホル(Cremophor) RH 40(140g)  
蒸留水(1Lになる量)

十分量の塩化ナトリウムを加えて、血液と等

#### 5. 添附書類の目録

(1) 明細書	1通
( ) 図面	通
(2) 委任状	1通
(3) 優先権証明書	1通 追元
( ) 出願審査請求書	通

#### 6. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

##### (1) 発明者

住所 イギリス国チエシヤイア・マクルズフィールド・オルダーレイ・パーク(番地なし)  
氏名 ロジャー・ジエイムズ

##### (2) 代理人

住所 〒100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号  
新東京ビルディング 電話(216)5031~5番  
氏名 (6181)弁理士 矢野敏雄

特開 昭50-154410(9)

優先権証明書  
差出書

昭和50年6月27日

特許庁長官殿

## 1. 事件の表示

昭和50年特許願第37699号

通

## 2. 発明考案の名称

温血動物に非経口的に投与するための  
新規薬剤組成物

## 3. 出願人

インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・リミテッド

## 4. 代理人

住所 〒100 東京都千代田区丸ノ内3丁目3番1号  
 新東京ビルディング 電話(216)5031~5番  
 氏名 (0017) 弁護士 ローランド・ゾンデルホフ  
 (ほか1名)

## 5. 外国名 出願日および番号

スギリス 国 1974年 3月28日 第 13739/74 号			
国	年	月	日
国	年	月	日
国	年	月	日
			特許局